

DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



DEUTSCHES PATENTAMT

DE 43 29 794 A 1

Absatzschutz  
Anmeldedatum  
Offenlegungstermin

A 61 K 31/136  
A 61 K 42/2  
C 07C 31/74 C 08 B  
11/1983.11/09.11/12  
11/83

DE 43 29 794 A 1

Aspirin  
Grünenthal GmbH, 53078 Aachen, DE

Erfinder  
Barthelmeus, Johannes Heinrich Antonius, Dr.,  
53453 Jülich, DE

Produktname gem. § 44 PatG ist gestült

Tramadol als erhaltende Arzneimittel mit verzögerter Wirkstoffabgabe

Es werden Arzneimittel in Tablettenform zur oralen Applikation beschrieben, aus denen ein Wirkstoff abgabefähig wird, der bei Einnahme in Form von Tabletten abgabefähig ist und die Wirkstoffe eines pharmazeutischen Wirkstoffgemisches enthalten.

Abstract (Basic): DE 4329794 A

Delayed release tramadol tablets contain: a) 1 or more tramadol salt which is not moisture-sensitive; and b) a matrix former comprising at least 1 cellulose ether and/or ester having a viscosity of 3000-150000 mPa.s in a 2 wt.% aq. soln. at 20deg.C.

The matrix former has a viscosity of 3000-150000 mPa.s and is esp. a methyl-, ethyl- or carboxymethyl-cellulose or partic. a methylhydroxypropyl-, hydroxyethyl- or hydroxypropyl-cellulose.

The content of the respective components is suitably 10-85 wt.% esp. 25-70 wt.%, tramadol salt and 10-40 wt.% matrix former.

USE - The tablets are used as analgesics to treat moderate to severe pain.

ADVANTAGE - The tablets provide effective relief of severe pain when taken once or twice daily, compared with the normal dosage regimen of 3-4 times daily.

Tramadol salt is released from the tablet independently of pH and type and amount of carrier present, with the release profile also being independent of salt content and amt. of matrix former present.

DE 4329794 A 1

Handwritten mark



150 000 mPa·s aufweist.

Vorzugsweise werden als pharmazeutisch akzeptable Matrixbildner Celluloseether und/oder Celluloseester eingesetzt, die in einer 2 gew.-%igen wässrigen Lösung bei 20°C eine Viskosität zwischen 10 000 und 150 000 mPa·s besitzen. Besonders geeignete pharmazeutisch akzeptable Matrixbildner sind ausgewählt aus der Gruppe der Methylhydroxypropylcellulosen, Hydroxyethylcellulosen, Hydroxypropylcellulosen, Methylcellulosen, Ethylcellulosen und Carboxymethylcellulosen und insbesondere ausgewählt aus der Gruppe der Methylhydroxypropylcellulosen, Hydroxyethylcellulosen und Hydroxypropylcellulosen.

In den erfindungsgemäßen Arzneimitteln liegt der verzögert freisetzende Wirkstoffgehalt vorzugsweise zwischen 10 und 85 Gew.-% und der Gehalt an pharmazeutisch akzeptablem Matrixbildner zwischen 10 und 40 Gew.-%. Besonders bevorzugt werden Arzneimittel mit einem verzögert freisetzenden Wirkstoffgehalt zwischen 25 und 70 Gew.-% und einem Gehalt an pharmazeutisch akzeptablem Matrixbildner zwischen 10 und 40 Gew.-%.

In den erfindungsgemäßen Arzneimitteln können als weitere Bestandteile pharmazeutisch gebräuchliche Hilfsstoffe wie Pflanzstoffe, beispielsweise Lactose, mikrokristalline Cellulose oder Calciumhydrogenphosphat, sowie Glycerin, Schmier- und Fließregulierungsmittel, beispielsweise hochdispertes Siliciumdioxid, Talkum, Magnesiumstearat und/oder Stearinsäure, enthalten sein, deren Gesamtgehalt in der Tablette zwischen 0 und 80 Gew.-%, vorzugsweise zwischen 5 und 65 Gew.-% liegt.

Wichtig ist die Freisetzungsgeschwindigkeit eines Wirkstoffes in einem Arzneimittel vom pH-Wert abhängig. Dieser kann während der Gastrointestinalpassage des Arzneimittels in einem pH-Wert-Bereich von unter 1 bis etwa 8 schwanken. Diese Schwankungen können von einer einnehmenden Person zur anderen verschieden sein. Auch kann bei ein und derselben Person von einer Einnahme zur anderen ein unterschiedliches pH-Wert-Zeit-Profil während der Gastrointestinalpassage gegeben sein. Ist die Freisetzungsgeschwindigkeit des Wirkstoffes aus dem Arzneimittel vom pH-Wert abhängig, so kann dies zu unterschiedlichen Freisetzungsgeschwindigkeiten in vivo führen. Die Freisetzungprofile eines Tramadol-salzes aus einem erfindungsgemäßen Arzneimittel sind jedoch überraschenderweise unabhängig vom pH-Wert wie er physiologisch während der Gastrointestinalpassage auftreten kann. Die Freisetzungprofile bei einem Umgebungs-pH-Wert von 1,2, 4,0 und 6,8 sind sowohl untereinander identisch als auch im Vergleich zur Freisetzung während eines pH-Wert-Zeit-Profiles von pH 1,2 über pH 2,3 und pH 6,8 bis zu pH 7,2.

Im Gegensatz zu dem vorgenannten Stand der Technik ist die Freisetzungsgeschwindigkeit eines Tramadol-salzes aus einem erfindungsgemäßen Arzneimittel sowohl unabhängig von der in einer 2 gew.-%igen Lösung zwischen 1000 und 150 000 mPa·s liegenden Viskosität des Matrixbildners als auch unabhängig vom Gehalt des Matrixbildners sowie des Füllmittels im Arzneimittel.

Des Weiteren ist es für das Freisetzungprofil einer erfindungsgemäßen Tramadol-salze enthaltenden Retardtablette unerheblich, ob bei ansonsten unveränderten Abmessungen und unveränderter Zusammensetzung, bezogen auf den Wirkstoff, den Matrixbildner und die fakultativen Bestandteile, a) Füllstoff ein wasserlöslicher Füllstoff, beispielsweise Lactose, ein unlöslicher, in wässrigem Medium nicht quellender Füllstoff, beispielsweise Calciumhydrogenphosphat, oder ein unlöslicher, in wässrigem Medium quellender Füllstoff, beispielsweise mikrokristalline Cellulose, eingesetzt wird. Alle derartigen Arzneimittel haben deckungsgleiche Freisetzungprofile.

Da insbesondere Tramadolhydrochlorid in wässrigem Medium gut löslich ist und aufgrund des Standes der Technik der Anteil löslicher Bestandteile in der Arzneimittelzusammensetzung einen Einfluss auf die Freisetzungsgeschwindigkeit hat, sollten Zubereitungen mit unterschiedlichem Gehalt an einem Tramadol-salze unterschiedliche Freisetzungprofile haben. Ebenso sollte aufgrund des Standes der Technik eine Änderung des Verhältnisses Tramadol-salze zu Matrixbildner zu einer Veränderung des Freisetzungprofiles führen. Überraschenderweise zeigte sich aber, daß erfindungsgemäße Arzneimittel mit unterschiedlichem Wirkstoffgehalt, in denen die Gesamtmenge an feuchtigkeitsempfindlichen, physiologisch verträglichem Tramadol-salze und löslichem oder unlöslichem Füllstoff konstant gehalten wurde, bei ansonsten unveränderten Abmessungen, unverändertem Gesamtgewicht und unveränderter Zusammensetzung der Tablette, bezogen auf den Matrixbildner und die fakultativen Hilfsstoffe identische Freisetzungprofile aufweisen.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können sowohl als einfache Tablette als auch als überzogene Tablette, beispielsweise als Filmtablette oder Dragee vorliegen. Für die überzogenen Tabletten können ein oder mehrere Ob- bzw. Unterschichten verwendet werden. Als Überzugsmaterial eignen sich bekannte Methylhydroxypropylcellulosen, die das Freisetzungprofil der erfindungsgemäßen Arzneimittel nur geringfügig beeinflussen. Dem Fachmann bekannte Diffusionsüberzüge, beispielsweise auf Basis von quellbar, aber wasserunlöslichen Poly(meth)acrylaten, führen zu noch stärker gebremsten Wirkstofffreisetzungen aus erfindungsgemäßen Arzneimitteln. Der wirkstoffhaltige, den Wirkstoff retardiert freisetzende Tablettenkern mit einem Wirkstoffgehalt vorzugsweise zwischen 10 und 85 Gew.-%, besonders bevorzugt zwischen 25 und 70 Gew.-%, kann mit zusätzlichem Wirkstoff, der nicht retardiert als Initialdosis freigesetzt wird, durch verschiedene, dem Fachmann bekannte Verfahren, beispielsweise Dragieren, Aufsorthen aus Lösungen oder Suspensionen oder durch Pulverauftragungsverfahren umhüllt sein. Weitere Ausführungsformen stellen Mehrschicht- und Manteltablettens dar, bei denen mindestens ein Tramadol-salze in einer oder mehreren Schichten der Mehrschichttablette mit einem Wirkstoffgehalt vorzugsweise zwischen 10 und 85 Gew.-%, besonders bevorzugt zwischen 25 und 70 Gew.-% bzw. im Kern der Manteltablette mit einem Wirkstoffgehalt vorzugsweise zwischen 10 und 85 Gew.-%, besonders bevorzugt zwischen 25 und 70 Gew.-% durch einen pharmazeutisch akzeptablen Matrixbildner retardiert freigesetzt wird und die Freisetzung eines Tramadol-salzes in einer oder mehreren Schichten der Mehrschichttablette bzw. der äußeren Mantelschicht der Manteltablette unretardiert erfolgt. Mehrschicht- und Manteltablettens können ein oder mehrere wirkstofffreie Überzüge enthalten.

Die Herstellung erfindungsgemäßer Arzneimittel ist durch eine hohe Reproduzierbarkeit der Freisetzungseigen-

gensnatten der einzelnen ~~Wirkstofftablettens~~ ~~Zusammensetzungen~~ kennzeichnen. Während einer Lagerzeit von mindestens einem Jahr tritt keine Änderung des Freisetzungsrills erladungsgemäßer Arzneimittel ein.

Bei täglich einmaliger oder zweimaliger Einnahme einer erfindungsgemäßen Tablette durch den Patienten wird eine gute therapeutische Wirksamkeit bei anhand starken Schmerzen erzielt.

Beispiele

Beispiel 1

10 Matrixtabletten mit folgender Zusammensetzung pro Tablette

Tramadolhydrochlorid	100 mg
Methylhydroxypropylcellulose Typs 2208, 100 000 mPa·s (Hersteller Dow Chemical Company, Midland/USA)	85 mg
Calciumhydrogenphosphat	61 mg
hochdispertes Siliciumdioxid	5 mg
Magnesiumstearat	3 mg

20 wurden in einer Ansatzgröße von 200 g in folgender Weise hergestellt

Alle Bestandteile wurden durch ein 0,63 mm Sieb gegeben, in einem Kuburmischer 10 Minuten gemischt und auf einer Korsch BK 0 Exzentertablettenpresse zu Tabletten mit einem Durchmesser von 3 mm, einem Wälzungsradius von 3,5 mm und einem mittleren Gewicht von 255 mg gepreßt.

20 In gleicher Weise wurden Matrixtabletten mit einem Gewicht von 255 mg pro Tablette und folgende Zusammensetzung pro-Tablette hergestellt

Tramadolhydrochlorid	150 mg
Methylhydroxypropylcellulose Typs 2208, 100 000 mPa·s	85 mg
Calciumhydrogenphosphat	12 mg
hochdispertes Siliciumdioxid	3 mg
Magnesiumstearat	3 mg

30 Die In-vitro-Freisetzung von Tramadolhydrochlorid aus den Arzneimittelzubereitungen wurde nach DAB 10 in einer Blaurührerapparatur bestimmt. Die Temperatur des Lösungsmediums betrug 37°C und die Umdrehungsgeschwindigkeit des Rührers 75 Umdrehungen/Minute. Zu Beginn der Untersuchung wurde jede Tablette in jeweils 600 ml künstlichen Magensaft mit einem pH-Wert von 1,2 gegeben. Nach 30 Minuten wurde durch Zugabe von Natronlauge der pH-Wert auf 2,2, nach weiteren 90 Minuten auf 6,5 und nach nochmals 60 weiteren Minuten auf 7,2 erhöht. Die zu den vorgenannten Zeitpunkten im Lösungsmedium befindliche freigesetzte Wirkstoffmenge wurde spektralphotometrisch bestimmt. Es wurden folgende Freisetzungswerte (Mittelwerte aus n = 3) ermittelt:

Zeit in Minuten	Freigesetzter Anteil in Gew.-% enthaltend	
	100 mg Tramadolhydrochlorid	150 mg Tramadolhydrochlorid
30	26	25
60	39	37
120	57	56
300	84	86
720	99	98

40 Die In-vitro Freisetzungskurven der Tabletten enthaltend 100 mg oder 150 mg Tramadolhydrochlorid sind in Abb. 1 dargestellt.

Beispiel 2

60 Matrixtabletten mit folgender Zusammensetzung pro Tablette:

Tramadolhydrochlorid	200 mg
Methylhydroxypropylcellulose Type 2208, 100 000 mPa·s. (Hersteller Shin Etsu, Tokio/Japan)	105 mg
Calciumhydrogenphosphat	36 mg
hochdispertes Siliciumdioxid	5 mg
Magnesiumstearat	4 mg

wurden in einer Ansatzgröße von 525 g in folgender Weise hergestellt:

Tramadolhydrochlorid, Methylhydroxypropylcellulose, Calciumhydrogenphosphat sowie je 50% der gesamten Menge an Siliciumdioxid und Magnesiumstearat wurden durch ein 0,5 mm Sieb gegeben und in einem Kubumischer 10 Minuten gemischt. Die erhaltene Mischung wurde auf einer Korsch EK 0 Exzentertablettenpresse zu Presslingen mit einem Durchmesser von 20 mm kompaktiert.

Nach Brechen der erhaltenen Presslinge mittels eines 1 mm Siebes wurden die restlichen Mengen an Siliciumdioxid und Magnesiumstearat zugemischt. Anschließend wurde die erhaltene Mischung auf einer Korsch EK 0 Exzentertablettenpresse zu Tabletten mit einem Durchmesser von 10 mm, einem Wälzungsradius von 8 mm und einem mittleren Gewicht von 350 mg gepreßt.

Die in-vitro-Freisetzung des Wirkstoffes wurde gemäß Beispiel 1 untersucht. Folgende Freisetzungswerte (Mittelwerte aus n = 2) wurden erhalten:

Zeit in Minuten	Freigesetzter Anteil in Gew.-%
30	23
60	37
120	48
300	78
720	100

Beispiel 3

Die nach Beispiel 2 hergestellten Tabletten wurden mittels Wursterverfahren mit einer Lack suspension folgender Zusammensetzung überzogen:

Eudragit RL100 (Hersteller Röhm, Darmstadt)	18,2 Gew.-%
Talcum	8,2 Gew.-%
Titandioxid	8,5 Gew.-%
Polyethylenglykol 6000 (Hersteller Hoechst AG, Frankfurt)	1,8 Gew.-%
Triethylurat	1,1 Gew.-%
demineralisiertes Wasser	64,4 Gew.-%

Das Durchschnittsgewicht der eingesetzten Tablettenkerne wurde durch den Lackauftrag um 20 mg erhöht. Die in-vitro-Freisetzung des Wirkstoffes aus den Filmtabletten wurde gemäß Beispiel 1 untersucht. Es wurden folgende Freisetzungswerte (Mittelwerte aus n = 2) erhalten:

Zeit in Minuten	Freigesetzter Anteil in Gew.-%
30	10
60	22
120	39
300	69
720	98

Beispiel 4

Wie in Beispiel 3 beschrieben, wurden Tabletten mit einem mittleren Gewicht von 350 mg hergestellt, in denen jedoch Calciumhydrogenphosphat durch 36 mg mikrokristalline Cellulose PH 101 (Hersteller FMC, Philadelphia/USA) und Methylhydroxypropylcellulose entweder durch 105 mg Methylhydroxypropylcellulose Type 2208 mit einer Viskosität von 15 000 mPa·s (Hersteller Shin Etsu) oder durch 105 mg Methylhydroxypropylcellulose Type 2208 mit einer Viskosität von 50 000 mPa·s (Hersteller Shin Etsu) ersetzt wurden. Die in-vitro-Freisetzung des Wirkstoffes wurden gemäß Beispiel 1 untersucht. Es wurden folgende Freisetzungswerte (Mittelwerte aus n = 3) erhalten:

Zeit in Minuten	Freigesetzter Anteil in Gew.-% der Tablette, enthaltend den Matrixbildner mit der Viskosität	
	15 000 mPa·s	50 000 mPa·s
30	23	23
60	35	34
120	51	50
300	79	79
720	103	103

Die in-vitro-Freisetzungskurven der Tablettenzubereitungen, die Methylhydroxypropylcellulose mit einer Viskosität von 15 000 mPa·s oder Methylhydroxypropylcellulose mit einer Viskosität von 50 000 mPa·s enthalten, sind in Abb. 2 dargestellt.

#### Beispiel 3

Wie in Beispiel 2 beschrieben, wurden Tabletten mit einem mittleren Gewicht von 350 mg und folgender Zusammensetzung pro Tablette hergestellt:

Tramadolhydrochlorid	200 mg
Methylhydroxypropylcellulose Type 2204, 50 000 mPa·s (Hersteller Shin Etsu)	50 mg
Mikrokristalline Cellulose PH 101	91 mg
hochdisperses Siliciumdioxid	5 mg
Magnesiumstearat	4 mg

Die in-vitro-Freisetzung des Wirkstoffes wurde gemäß Beispiel 1 untersucht, wobei folgende Freisetzungswerte (Mittelwerte aus n = 3) erhalten wurden:

Zeit in Minuten	Freigesetzter Anteil in Gew.-%
30	31
60	33
120	49
300	78
720	98

Die in-vitro-Freisetzungskurven der Tabletten, die entweder 50 mg, entsprechend 14 Gew.-%, oder 105 mg, entsprechend 30 Gew.-% (siehe Beispiel 4) Methylhydroxypropylmethylcellulose mit einer Viskosität von 50 000 mPa·s enthalten, sind in Abb. 3 dargestellt.

#### Beispiel 6

Matrixtabletten mit folgender Zusammensetzung pro Tablette:

Tramadolhydrochlorid	100 mg
Methylhydroxypropylcellulose Type 2910, 10 000 mPa·s (Hersteller Dow Chemical Company)	40 mg
Mikrokristalline Cellulose PH 101	26 mg
hochdisperses Siliciumdioxid	2 mg
Magnesiumstearat	2 mg

wurden in einer Ansatzgröße von 510 g gemäß Beispiel 2 hergestellt. Die erhaltenen Tabletten hatten einen Durchmesser von 8 mm, einen Wölbungsradius von 7,5 mm und ein mittleres Gewicht von 170 mg.

Die in-vitro-Freisetzung des Wirkstoffes wurde gemäß Beispiel 1 untersucht. Es wurden folgende Freisetzungswerte (Mittelwerte aus n = 2) erhalten:

Zeit in Minuten	Freigesetzter Anteil in Gew.-%
30	25
60	40
120	59
300	89
720	100

#### Beispiel 7

Matrixtabletten mit folgender Zusammensetzung pro Tablette

Tramadolhydrochlorid	150 mg
Hydroxypropylcellulose 10 000 mPa·s (Klucel® HXF, Hercules, Düsseldorf)	100 mg
Mikrokristalline Cellulose PH 101	88 mg
hochdispertes Siliciumdioxid	5 mg
Magnesiumstearat	4 mg

wurden gemäß Beispiel 2 in einer Ansatzgröße von 150 g hergestellt. Die in-vitro-Freisetzungsgeschwindigkeit gemäß Beispiel 1 lieferte folgende Werte (Mittelwerte aus n = 2):

Zeit in Minuten	Freigesetzter Anteil in Gew.-%
30	25
60	35
120	50
300	75
720	100

#### Beispiel 8

Matrixtabletten mit folgender Zusammensetzung pro Tablette

Tramadolhydrochlorid	150 mg
Hydroxyethylcellulose 100 000 mPa·s (Natrosol® HMX, Hercules, Düsseldorf)	100 mg
Mikrokristalline Cellulose PH 101	88 mg
hochdispertes Siliciumdioxid	5 mg
Magnesiumstearat	4 mg

wurden gemäß Beispiel 2 in einer Ansatzgröße von 150 g hergestellt. Die in-vitro-Freisetzungsgeschwindigkeit gemäß Beispiel 1 lieferte folgende Werte (Mittelwerte aus n = 2):

Zeit in Minuten	Freigesetzter Anteil in Gew.-%
30	20
60	32
120	48
300	75
720	100

#### Patentansprüche

1. Arzneimittel in Tablettenform mit verzögerter Wirkstofffreisetzung, enthaltend als Wirkstoff mindestens ein feuchtigkeitsempfindliches, physiologisch verträgliches Salz von Tramadol und als pharmazeutisch akzeptablen Matrixbildner mindestens einen Celluloseether und/oder Celluloseester, der in einer 2 gew.-%igen wässrigen Lösung bei 20° C eine Viskosität zwischen 3000 und 150 000 mPa·s aufweist.
2. Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es als pharmazeutisch akzeptablen Matrixbildner mindestens einen Celluloseether und/oder Celluloseester mit einer Viskosität zwischen 10 000 und 150 000 mPa·s in einer 2 gew.-%igen wässrigen Lösung bei 20° C enthält.
3. Arzneimittel nach einem oder beiden der Ansprüche 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, daß es als pharmazeutisch akzeptablen Matrixbildner mindestens eine Substanz ausgewählt aus der Gruppe der Methylhydroxypropylcellulosen, Hydroxyethylcellulosen, Hydroxypropylcellulosen, Methylcellulosen, Ethylcellulo-

ten und Carboxymethylcellulosen enthält

4. Arzneimittel nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß es als pharmazeutisch akzeptablen Matrixbildner mindestens eine Substanz ausgewählt aus der Gruppe der Methylhydroxypropylcellulosen, Hydroxyethylcellulosen und Hydroxypropylcellulosen enthält.

5. Arzneimittel nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der verzögert freizusetzende Wirkstoffgehalt zwischen 10 und 85 Gew.-% und der Gehalt an pharmazeutisch akzeptablem Matrixbildner zwischen 10 und 40 Gew.-% liegt.

6. Arzneimittel nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der verzögert freizusetzende Wirkstoffgehalt zwischen 25 und 70 Gew.-% und der Gehalt an pharmazeutisch akzeptablem Matrixbildner zwischen 10 und 40 Gew.-% liegt.

Hierzu 3 Seite(n) Zeichnungen

11

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65



Abbildung 1

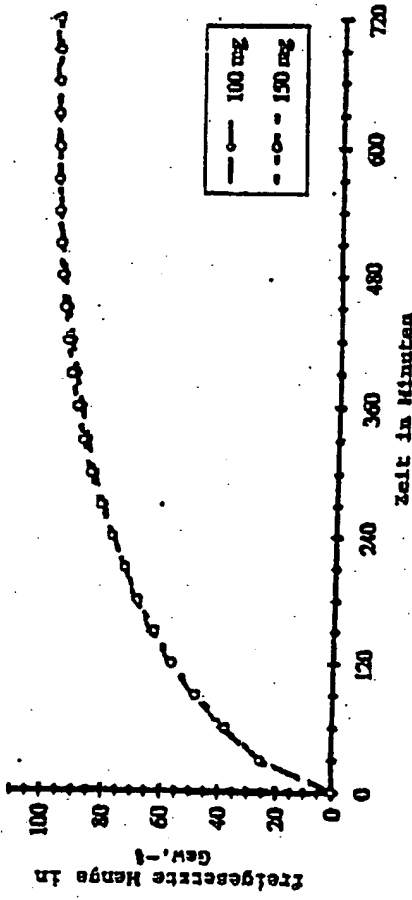


Abbildung 1: in-vitro-Freisetzungskurven von Transaldolhydrochlorid aus den nach Beispiel 1 hergestellten Tabletten, enthaltend 100 mg oder 150 mg Wirkstoff

Abbildung 2

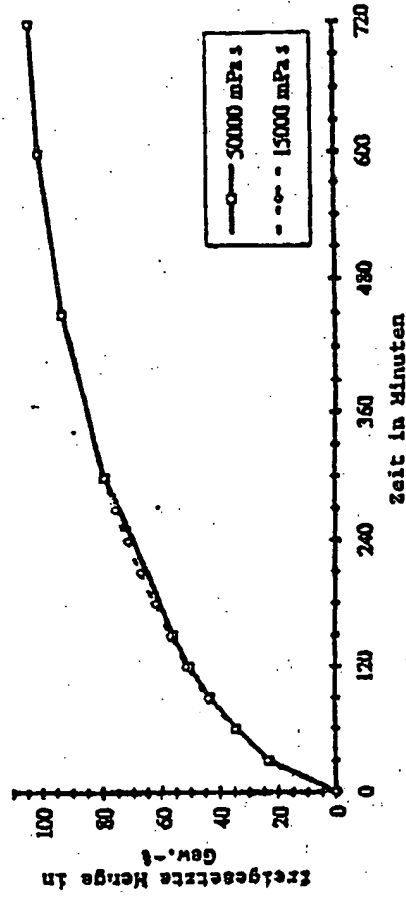


Abbildung 2: in-vitro-Freisetzungskurven von Tramadolhydrochlorid aus den nach Beispiel 4 hergestellten Tabletten, enthaltend Methylhydroxypropylcellulose mit einer Viskosität von entweder 15.000 mPas oder 50.000 mPas

Abbildung 3

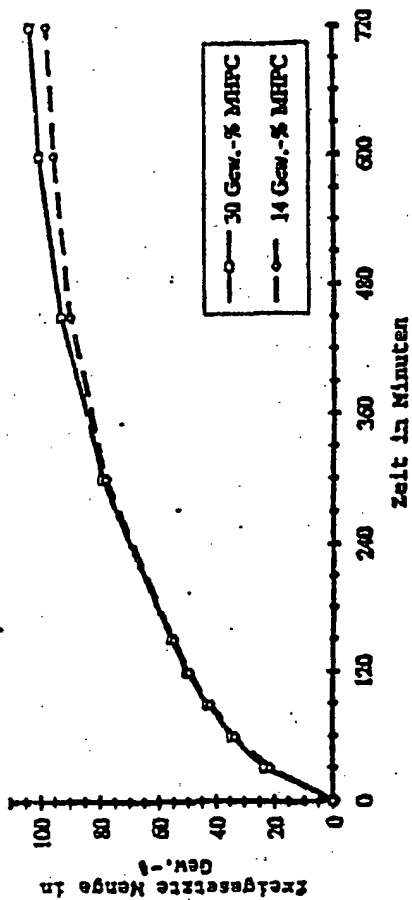


Abbildung 3: in-vitro-Freisetzungskurven von Tramadolhydrochlorid, enthaltend entweder 30 Gew.-% (Beispiel 4) oder 14 Gew.-% (Beispiel 5) Methylhydroxypropylcellulose (MHPG) mit einer Viskosität von 20.000 mPas